

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

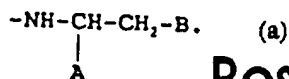
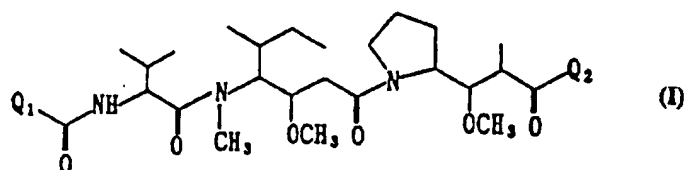


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07K 5/027, A61K 38/05	A1	(11) 国際公開番号 WO96/33212
		(43) 国際公開日 1996年10月24日(24.10.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00949 (22) 国際出願日 1996年4月8日(08.04.96)		杉村明広(SUGIMURA, Akihiro)[JP/JP] 〒211 神奈川県川崎市中原区下小田中1-22-12 Kanagawa, (JP) 小林基博(KOBAYASHI, Motohiro)[JP/JP] 〒213 神奈川県川崎市高津区千年458-2 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(30) 優先権データ 特願平7/119090 1995年4月21日(21.04.95) JP 特願平7/119091 1995年4月21日(21.04.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝国臓器製薬株式会社 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.)(JP/JP) 〒107 東京都港区赤坂二丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 榊原恭一(SAKAKIBARA, Kyoichi)[JP/JP] 〒152 東京都目黒区八雲4-3-14 Tokyo, (JP) 権藤昌昭(GONDO, Masaaki)[JP/JP] 〒245 神奈川県横浜市泉区緑園4-3-1 サンステージ緑園都市東の街5-310 Kanagawa, (JP) 宮崎宏一(MIYAZAKI, Koichi)[JP/JP] 〒243-04 神奈川県海老名市国分北1-2-6-406 Kanagawa, (JP) 伊藤 毅(ITO, Takeshi)[JP/JP] 〒211 神奈川県川崎市中原区上小田中1198-23 Kanagawa, (JP)		

(54) Title : NOVEL PEPTIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 新規なペプチド誘導体



Best Available Copy

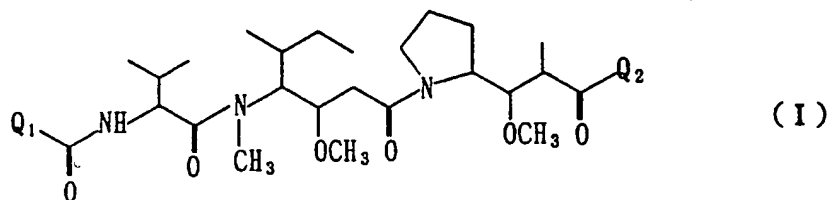
(57) Abstract

Peptide derivatives represented by general formula (I) or their salts, having an antitumor effect ten times as potent as that of dolastatin 10 and being useful as an anticancer and antitumor agent. In said formula (I), (a) Q<sub>1</sub> represents 1-dimethylamino-2-methylpropyl; and Q<sub>2</sub> represents (R)-or (S)-2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino, 2-phenylcyclopropylamino or 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl; or (b) Q<sub>1</sub> represents 1-methyl-2-pyrrolidinyl; and Q<sub>2</sub> represents α.

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 9632-093-999  
SERIAL NUMBER: 10/522,911  
REFERENCE: B04

(57) 要約

式



式中、

(a)  $Q_1$ は1-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル基を表わし、

$Q_2$ は(R)-又は(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ基、2-フェニルシクロプロピルアミノ基又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル基を表わすか、或いは

(b)  $Q_1$ は1-メチル-2-ピロリジニル基を表わし、

$Q_2$ は  $-\text{NH}-\underset{\substack{| \\ \text{A}}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{B}$  を表わす、

で示されるペプチド誘導体又はその塩は、ドラスタチン10よりも強い抗腫瘍作用を有しており、抗癌、抗腫瘍剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BG	ブルガリア	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GG	ギニア	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GJ	ギニア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MA	マダガスカル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	ME	モンテネグロ	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MN	モンゴル	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MR	モロッコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国			NO	ノルウェー	VN	ベトナム
				NZ	ニュージーランド		

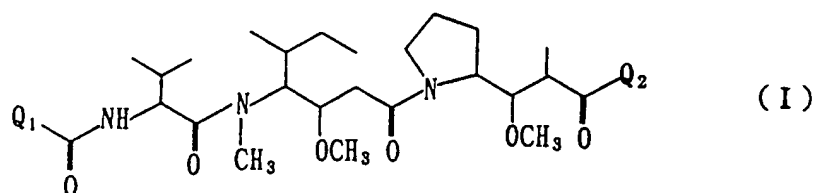
## 明 細 書

## 新規なペプチド誘導体

## 技術分野

本発明は抗腫瘍作用を有する新規なペプチド誘導体に関し、さらに詳

しくは式

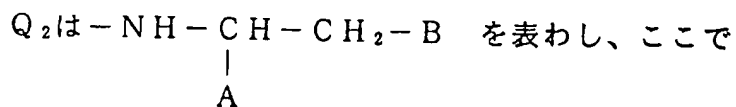


10 式中、

(a)  $Q_1$ は1-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル基を表わし、  
そして

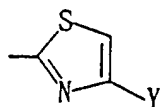
$Q_2$ は(R)-又は(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルア  
ミノ基、2-フェニルシクロプロピルアミノ基又は1, 2, 3, 4-テ  
15 トラヒドロイソキノリン-2-イル基を表わすか、或いは

(b)  $Q_1$ は1-メチル-2-ピロリジニル基を表わし、そして



Aは水素原子又は

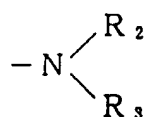
20



を表わし、ここで

Yは水素原子又は $-\text{COR}_1$ を表わし、

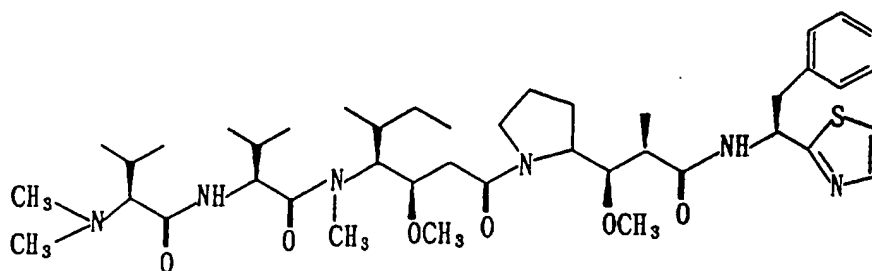
$R_1$ はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は



(ここで、 $R_2$ 及び $R_3$ は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はS、O及びNから選ばれる  
 5 1もしくは2個のヘテロ原子を含む4～7員の複素環式基を表わすか、或いは $R_2$ と $R_3$ はそれらが結合する窒素原子と一緒に  
 してさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでい  
 てもよい4～7員の複素環式環を形成していてもよい)を表わし、  
 Bは場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又  
 10 は低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表わす、  
 で示されるペプチド誘導体又はその塩に関する。

#### 背景技術

海の軟体動物であるアメフラシ類縁のタツナミガイ (*Dolabella auricularia*) から細胞生長抑制作用及び／又は抗新生物作用を有する化合  
 15 物の単離は今までにいくつかなされており、それらの化合物はドラスタチン1～15と称されている。このうち、ドラスタチン10は、1987年ベチット等によりインド洋産のタツナミガイから抽出された下記構造をもつペンタペプチドで、既知の化合物の中で最強の細胞生長抑制作用を有する化合物として知られている(ベチット等, ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティー, 109巻, 6883  
 20 頁, 1987年及びアメリカ特許第4816444号明細書参照)。



[ドラスタチン10]

また、その後、ドラスタチン10の全合成についても報告された（アメリカ特許第4978744号明細書参照）。

一方、本発明者らは先に、ある種のドラスタチン10誘導体について  
10 開示した（WO93/03054号及びWO95/09864号パンフレット参照）。

今回、本発明者らは、（a）ドラスタチン10のC末端のドラフェニン（ $\alpha$ -（チアゾリル）フェネチルアミン）を他の置換基に代替したある種のドラスタチン10誘導体、及び（b）ドラスタチン10のN末端  
15 のドラバリン（N，N-ジメチルバリン）をN-メチルプロリンに代替したある種のドラスタチン10誘導体が、ドラスタチン10に比べてはるかに強い抗腫瘍作用を有することを見いだした。

#### 発明の開示

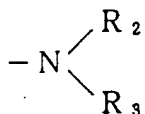
本明細書において「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物  
20 の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

前記式（I）において、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル基等が挙げられ、「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、

イソプロポキシ、n-ブトキシ基等を挙げることができる。また、「アラルキルオキシ基」はアリール-低級アルキルオキシ基を意味し、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ基等を包含し、「ハロゲン原子」にはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が包含される。

- 5  $R_2$ 又は $R_3$ が「S、O及びNから選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子を含む4～7員の複素環式基」を表わす場合の該複素環式基の例としては、アゼチジニル、フリル、チエニル、ピリジル、ピペリジニル、アゼピニル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル基等が挙げられ、一方、 $R_2$ と $R_3$ が「それらが結合する窒素原子と一緒に」
- 10 素原子と一緒に選ばれる1個のヘテロ原子を含んでもよい4～7員の複素環式環」を表わす場合の該複素環式環の例としては、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、1-パーヒドロアゼピニル、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ基等を挙げることができる。

- 15 しかして、

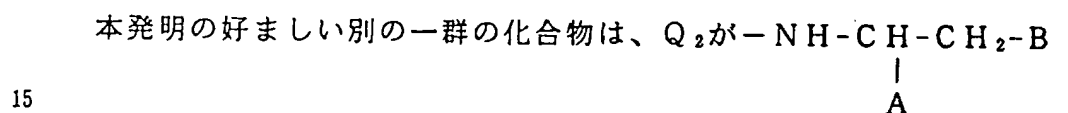


- の基の例としては、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、
- 20 フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、フリルアミノ、ピリジルアミノ、2-チアゾリルアミノ、イミダゾリルアミノ、ピリミジニルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基等を挙げることができる。

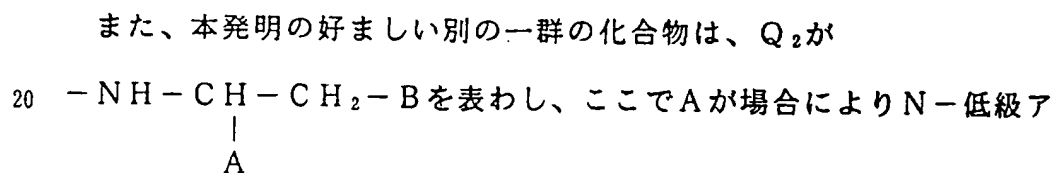
記号Bによって表される「場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、

低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基」とは、未置換のフェニル基又は1個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されているフェニル基を意味し、例えばフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、  
 5 2-ブロモフェニル、3-フルオロフェニル、3-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メチルフェニル、4-エチルフェニル、2-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル基等を挙げることができる。

- 10 本発明において好ましい一群の化合物は、 $Q_1$ が1-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル基を表わし、そして $Q_2$ が(R)-又は(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ基を表わす場合の前記式(I)の化合物である。



を表わし、ここでAが水素原子を表わし、そしてBが場合によりハロゲン原子、特にフッ素原子で置換されていてもよいフェニル基を表わす場合の前記式(I)の化合物である。



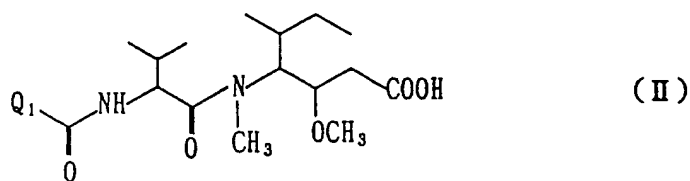
ルキルカルバモイルで置換されていてもよい2-チアゾリル基を表わし、そしてBが未置換のフェニル基を表わす場合の前記式(I)の化合物である。

なお、本発明の前記式（I）の化合物において、イソプロピル基、sec-ブチル基、メトキシ基及びメチル基がそれぞれ結合している炭素原子は不整炭素原子であるので、それらは任意の（R）-又は（S）-の立体配置を有することができ、それらは全て本発明の範囲に包含されるが、薬理活性の点からみると、ドラスタチン10と同じ立体配置を有する化合物が好ましい。

前記式（I）のペプチド化合物は、また、塩として存在することができ、そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩等を挙げることができる。

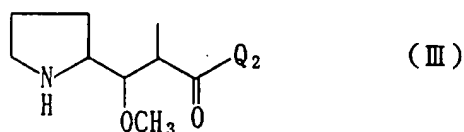
10 本発明によれば、前記式（I）のペプチド化合物は、例えばペプチド化学の分野で周知の液相合成法（イー・シュレーダー及びケイ・リュブケ著「ザ・ペプタイズ」第1巻、76～136頁、1965年アカデミック・プレス発行参照）に従って、各アミノ酸又はペプチドフラグメントを縮合させることにより製造することができる。

15 例えば、縮合時におけるラセミ化を避けるためには、下記式（II）



式中、Q<sub>1</sub>は前記の意味を有する、

20 のトリペプチドフラグメントと、下記式（III）

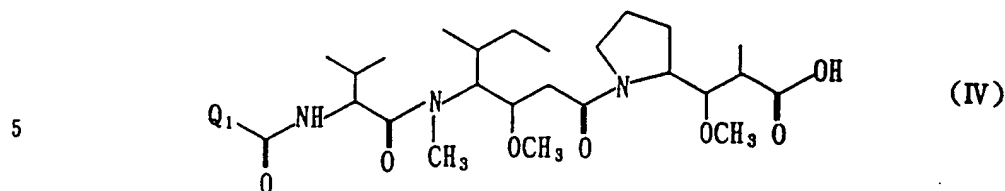


式中、Q<sub>2</sub>は前記の意味を有する、



のフラグメントとを縮合させることにより合成するのが好適である。

また、数多くの本発明化合物を効率よく合成するには、下記式 (IV)



式中、 $Q_1$ は前記の意味を有する、

のテトラペプチドフラグメントと、下記式 (V)



10 式中、 $Q_2$ は前記の意味を有する、

のフラグメントとを縮合させることにより行うのが好ましい。

縮合反応は、一般に、不活性溶媒、例えばクロロホルム、酢酸エチル、  
テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ア  
セトニトリル等の中で、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミ  
15 ン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)  
等の存在下に、縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)  
C)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、シアノリン酸ジエチ  
ル (DEPC)、BOP試薬等で処理することにより行うことができる。

反応温度は、通常 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至室温、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ 前後であり、式  
20 (II)の化合物に対する式 (III)の化合物、有機塩基及び縮合剤  
の各々の使用割合は、式 (II)の化合物1モル当り、式 (III)の  
化合物は少なくとも1モル、好ましくは1.0~1.1モル程度、有機塩  
基は1~2モル程度、そして縮合剤は等モル程度用いるのが有利である。

また、式 (IV)の化合物と式 (V)の化合物の反応も、上記の式

(I I) の化合物と式 (I I I) の化合物との反応と同様の条件下に行なうことができる。

なお、Y がカルボキシ基を表わす場合の式 (I) の化合物は、Y が低級アルコキシカルボニル基を表わす場合の式 (I) の化合物をアルカリで加水分解することにより製造することもできる。

かくして得られる式 (I) のペプチド化合物の、反応混合物からの単離、精製は、再結晶、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過、高速液体クロマトグラフィー等により行うことができる。

なお、前記反応において出発原料として使用される前記式 (I I)、(I I I) 及び (I V) の化合物の大部分は従来の文献に未載の新規な化合物であるが、その構成成分である各アミノ酸を液相合成法で縮合することにより容易に製造することができる。

本発明の式 (I) のペプチド化合物は、ドラスタチン 10 よりも強い抗腫瘍作用を有しており、また治療比も大きく、例えば、白血病、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸癌、CNS 癌、黒色腫、卵巣癌、腎臓癌、胃癌、膀胱癌などの処置又は治療に有用である。

本発明の式 (I) の化合物の抗腫瘍作用は次のようにして測定することができる。

7 週齢の C D F 1 マウスの腹腔内に、マウス白血病 P 3 8 8 細胞を 0.1 ml (10<sup>6</sup> cells/マウス) ずつ移植した。移植第一日目 (移植翌日) 及び第五日目に薬物を腹腔内に投与し、マウスの生死を 60 日間観察した結果から下記式により延命率 (I L S, %) を算出した。なお、下記式中、T は薬物投与群のメディアン生存日数、C はコントロール群のメディアン生存日数を意味している。

$$\text{延命率} = \frac{T - C}{C} \times 100$$

その結果を下記表に示す。なお、抗腫瘍作用は、ドラスタチン10の延命率を1とした場合の相対比で表わした。

5

表

化合物の実施例No.	抗腫瘍作用
実施例1	1.5
実施例2	1.9
実施例9	1.3
10 ドラスタチン10	1

本発明に係る化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態（例えば錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば坐剤、軟膏など）又は液体形態（注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）の  
 15 いずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る無毒性の添加剤としては、例えばでん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ  
 20 安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

該薬剤中における本発明の化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有していることが望ましい。

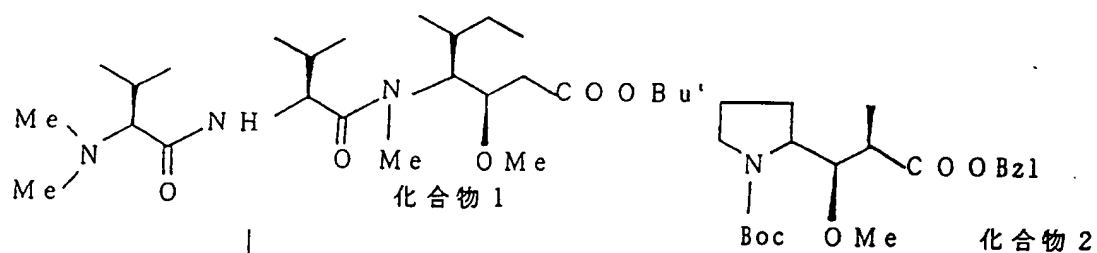
- 5 本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者の診断等により広範に変えることができるが、一般に1日当たり、0.01～50mg/kg程度とすることができる。しかし、患者の症状の軽重、医者の診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

#### 実施例

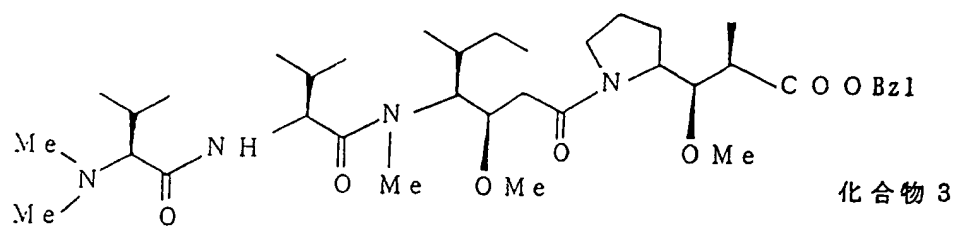
以下、参考例及び実施例により本発明をさらに説明する。

- 15 なお、参考例及び実施例において用いる化合物番号に対応する化合物の構造については、以下のフローシート1～3を参照されたい。ここで、Bu'はtert-ブチル基、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、Bzlはベンジル基、Zはベンジルオキシカルボニル基、Meはメチル基を表わし、Q<sub>2</sub>、B及びYは前記の意味を有する。

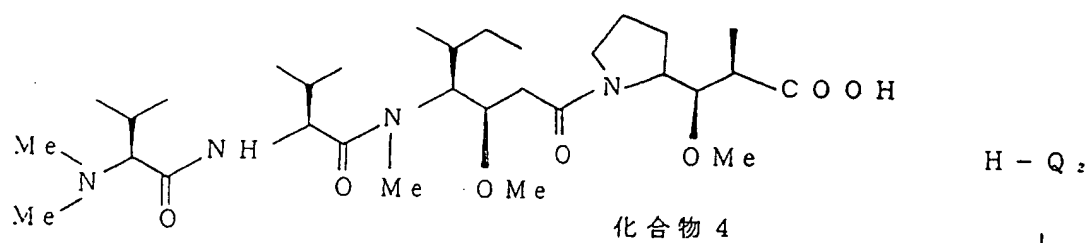
## フローシート 1



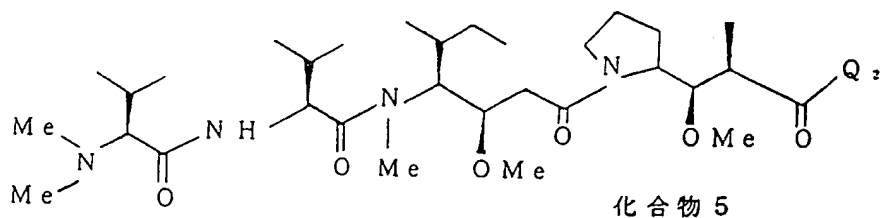
参考例 1



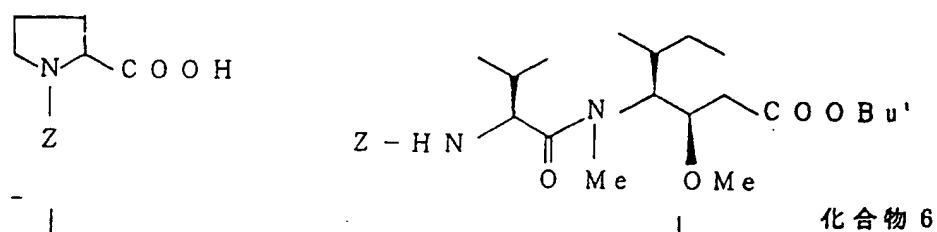
参考例 2



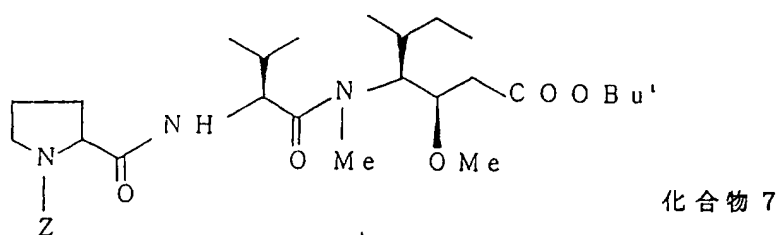
実施例 1 ~ 4



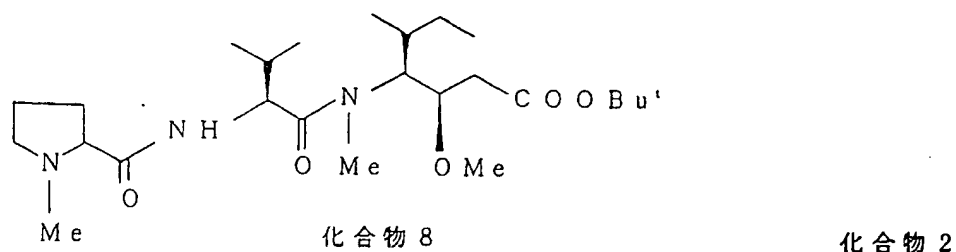
## フローシート 2



参考例 3

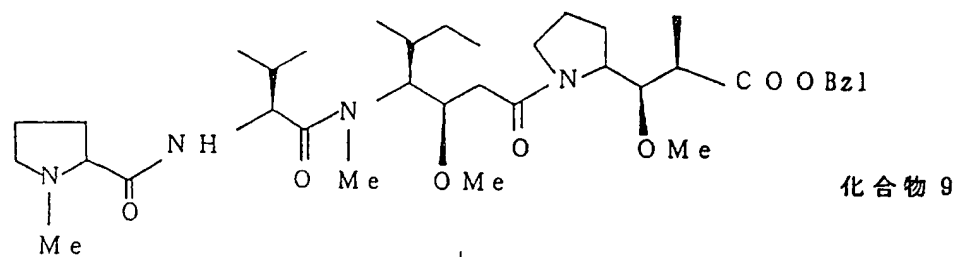


参考例 4

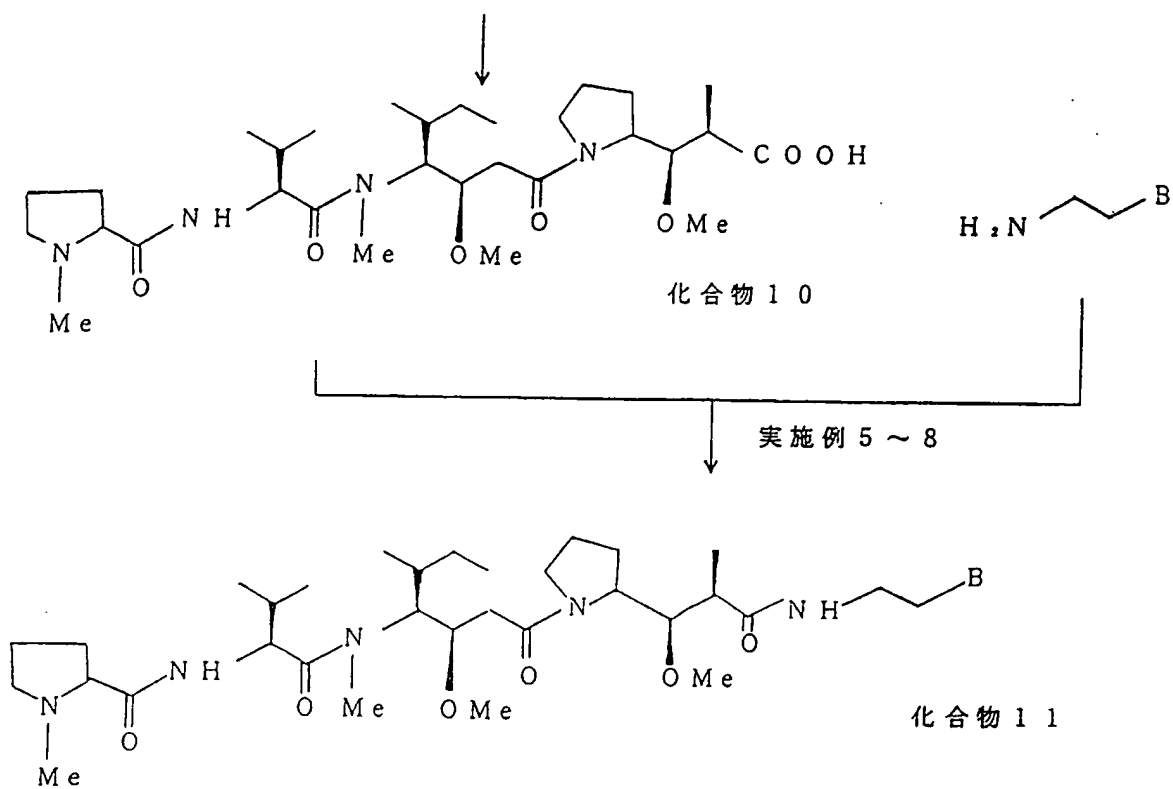


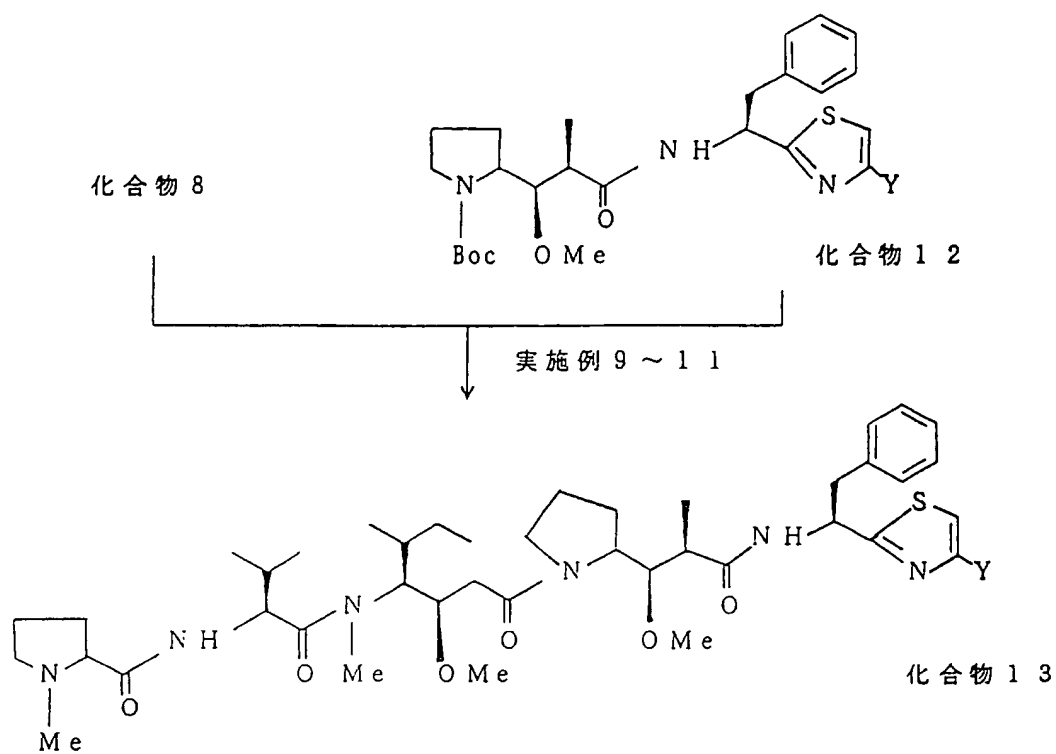
化合物 2

参考例 5



参考例 6



フローシート 3



## 参考例 1

化合物 1 830.7 mg (1.71 ミリモル) を氷冷下 50% トリフルオロ酢酸/ジクロルメタン 20 ml に溶かし、室温にて 2 時間攪拌したのち減圧乾固し、残渣をジメチルホルムアミド (DMF) 5 ml に  
5 溶かし氷冷下トリエチルアミン 2.4 ml を加えて減圧乾固する。

一方、化合物 2 644.3 mg (1.71 ミリモル) を氷冷下 4 N 塩化水素/ジオキサン 8.6 ml に溶かし、室温で 1.5 時間攪拌したのち減圧乾固する。

この両方を合わせて DMF 7 ml に溶かし、氷冷攪拌下シアノリン酸  
10 ジエチル (DEPC) 352 mg (2.16 ミリモル) とトリエチルアミン 0.53 ml (3.82 ミリモル) とを加え、0° から室温にて一夜攪拌をつづける。反応液を酢酸エチル-ベンゼン (4:1) 混液でうすめ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し乾燥する。溶媒を留去して残る油状物 1.35 g をヘキサン-メタノール-ジクロルメタン (4:  
15 5:15) を溶出液とするセファデックス LH-20 のカラムクロマトグラフィで精製して、目的の化合物 3 を無定形物として得た。1.06 g (収率 89.7%)。

$[\alpha]^{28}_D -48.2^\circ$  (c=0.375, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.7-1.1(m)、1.27(3H, d, J=6.8Hz)、1.6-2.2(m)、  
20 2.25(6H, s)、2.3-2.6(m)、3.02(3H, s)、3.30(3H, s)、3.35(3H, s)、  
3.9-4.3(m)、4.80(1H, dd, J=9.2Hz, 6.4Hz)、5.13(2H, s)、6.86(1H, br. d)、7.34(5H, s)。

## 参考例 2

化合物 3 688 mg (1.00 ミリモル) を t-ブタノール-水 (9

: 1) 10 ml に溶かし、5%パラジウム炭素 0.1 g を加え、水素気  
流下 5 時間攪拌する。触媒を濾別、洗浄し、濾洗液を減圧乾固して、目  
的の化合物 4 を無色泡状物として得た。590 mg (収率 98.7%)。

$[\alpha]^{26}_D -57.3^\circ$  (c=0.955, MeOH)

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.1(m)、1.17(3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ )、1.6-2.2(m)、  
2.54(6H, s)、3.04 and 3.08(3H, s)、3.27 and 3.31(3H, s)、3.36 an  
d 3.42(3H, s)、4.0-4.3(m)、4.6-5.0(m)、5.0-5.4(m)、6.97(1H, br.  
d)。

#### 実施例 1

10 化合物 4 30 mg (50 マイクロモル)、(R)-2-ヒドロキシ-  
2-フェニルエチルアミン塩酸塩 10 mg (58 マイクロモル) を DM  
F 0.5 ml に溶かし、氷冷攪拌下で DEPC 9.5 mg (58 マイク  
ロモル) とトリエチルアミン 16  $\mu\text{l}$  (11.5 マイクロモル) を加え、  
0° から室温にて一夜攪拌をつづける。反応液をジクロルメタンでうす  
15 め、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄、乾燥し、溶媒を留去して残っ  
た残渣を分取 TLC (展開溶媒: ジクロルメタン-メタノール (10:  
1))、ついでヘキサン-メタノール-ジクロルメタン (4:5:15)  
を溶出液とするセファデックス LH-20 のカラムクロマトグラフィで  
精製して、目的の化合物 5-A (化合物 5 において R が (R)-2-ヒ  
20 ドロキシ-2-フェニルエチルアミノ基である化合物) を無定形物とし  
て得た。25.1 mg (収率 69.9%)。

$[\alpha]^{23}_D -43.8^\circ$  (c=0.319, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.1(m)、1.27(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )、1.6-2.2(m)、  
2.27(6H, s)、2.3-2.6(m)、3.02(3H, s)、3.32(3H, s)、3.43(3H, s)、

3.82(1H, br. d)、4.0-4.2(m)、4.77(1H, dd,  $J=9.0\text{Hz}$ ,  $6.8\text{Hz}$ )、6.6-7.0(m)、7.2-7.5(5H, m)。

#### 実施例 2

実施例 1 と同様にして化合物 4 と (S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェ  
5 ニルエチルアミンとから化合物 5 - B (化合物 5 において R が (S) -  
2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ基である化合物) を得た (収  
率 79.1%)。

$[\alpha]^{28}_D - 44.5^\circ$  ( $c=0.330$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.1(m)、1.26(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )、1.5-2.2(m)、  
10 2.65(6H, s)、3.02(3H, s)、3.32(3H, s)、3.40(3H, s)、3.85(1H, dd,  
 $J=9.5\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ )、4.0-4.2(m)、4.71(1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $6.8\text{Hz}$ )、4.8-  
5.1(m)、6.7-6.9(m)、7.2-7.5(5H, m)。

#### 実施例 3

実施例 1 と同様にして化合物 4 と d l - t r a n s - 2 - フェニルシ  
15 クロプロピルアミンとから化合物 5 - C (化合物 5 において R が 2 - フェ  
ニルシクロプロピルアミノ基である化合物) を得た (収率 82.1%)。

$[\alpha]^{24}_D - 52.4^\circ$  ( $c=0.354$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.2(m)、1.2-1.4(m)、1.6-2.2(m)、2.37(6H,  
s)、3.02(3H, s)、3.33 and 3.35(3H, s)、3.41(3H, s)、3.8-4.3(m)、  
20 4.76(1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $6.9\text{Hz}$ )、7.26(5H, s)。

#### 実施例 4

実施例 1 と同様にして化合物 4 と 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ  
キノリンとから化合物 5 - D (化合物 5 において R が 1, 2, 3, 4 -  
テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル基である化合物) を得た (収率 6

6. 2%)。

$[\alpha]^{23}_D -48.2^\circ$  (c=0.320, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.6-1.1(m)、1.1-1.3(m)、1.5-2.2(m)、2.55(6H, s)、2.7-3.0(m)、3.00(3H, s)、3.30(3H, s)、3.44(3H, s)、3.55-4.0  
5 (m)、4.0-4.3(m)、4.5-5.0(m)、7.15 and 7.19(4H, s)。

### 参考例 3

化合物 6 0.85 g (1.73 ミリモル) を t-ブタノール-水 (9 : 1) 15 ml に溶かし 5% パラジウム炭素 0.1 g を加え、水素気流下で攪拌する。3 時間反応したのち触媒を濾去洗浄し、濾洗液を減圧乾  
10 固する。残渣をベンゼン 20 ml に溶かし減圧乾固し、更にこの操作をもう一度繰り返して油状物を得る。この油状物を Z-プロリン 0.48 g (1.93 ミリモル) 及びシアノリン酸ジエチル (DEPC) 0.31 g (1.90 ミリモル) と共にジメチルホルムアミド (DMF) 10 ml に溶かし、氷冷攪拌下トリエチルアミン 0.19 g (1.88 ミリ  
15 モル) を DMF 1 ml に溶かした液を滴下する。

その後  $0^\circ$  で 4 時間、室温で一夜攪拌を続けたのち澄明な反応液を酢酸エチルで十分にうすめ、氷冷 2N 塩酸および飽和重曹水で洗い、乾燥し、溶媒を減圧で留去して油状物 1.01 g を得る。シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (溶出液: 酢酸エチル-ヘキサン (2:1)) で精  
20 製して、目的の化合物 7 を無色泡状物として得た。0.97 g (収率 95.1%)。

$[\alpha]^{27}_D -81.7^\circ$  (c=1.025, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.75-1.05(12H, m)、1.46(9H, s)、1.8-2.2(4H, m)、2.3-2.4(2H, m)、2.96(3H, s)、3.34(3H, s)、3.4-3.6(2H, m)、3.

8-4.0(1H, m)、4.2-4.4(1H, m)、4.73(1H, dd,  $J=8.9\text{Hz}$ ,  $6.3\text{Hz}$ )、5.17  
(2H, br. s)、7.32(5H, s)。

## 参考例 4

化合物 7 0.50 g (0.85 ミリモル) をメタノール 20 ml に  
5 溶かし 37%ホルマリン 1.0 g と 5%パラジウム炭素 0.4 g を加え、  
水素気流下にて 48 時間攪拌を続ける。触媒を濾別し、メタノールで洗  
い、濾洗液を減圧乾固して得た油状物を酢酸エチルーヘキサン (1 : 1)  
に溶かし不溶物を濾別する。濾液を減圧乾固し、残渣の油状物をシリカ  
ゲルのカラムクロマトグラフィ (溶出液 : 酢酸エチルーヘキサン (2 :  
10 1)) で精製して、目的の化合物 8 を無色油状物として得た。0.36  
g (収率 90.0%)。

$[\alpha]^{25}_D -76.2^\circ$  ( $c=1.10$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.05(12H, m)、1.46(9H, s)、1.6-1.9(4H, m)  
、2.31(3H, s)、2.3-2.45(2H, m)、2.99(3H, s)、3.36(3H, s)、3.75-4.  
15 0(1H, m)、4.73(1H, dd,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $7.1\text{Hz}$ )、7.81(1H, br. d)。

## 参考例 5

化合物 8 310 mg (0.66 ミリモル) を  $0^\circ$  にて 50%トリフ  
ルオロ酢酸/ジクロルメタンに溶かし、室温で 1 時間攪拌したのち減圧  
乾固する。

20 一方、化合物 2 263 mg (0.70 ミリモル) を  $0^\circ$  にて 4N塩  
化水素/ジオキサンに溶かし、室温で 1 時間攪拌したのち減圧乾固する。  
残渣を DMF 3 ml に溶かし、氷冷下トリエチルアミン 0.9 ml を加  
えたのち減圧乾固する。残渣を DMF 3 ml に溶かし、氷冷下 DEPC  
136 mg (0.83 ミリモル) とトリエチルアミン 0.11 ml (0.

79ミリモル) とを加え、そのまま一夜撹拌を続ける。

反応液を酢酸エチルーベンゼン(4:1)混液でうすめ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗い、乾燥し、溶媒を減圧で留去して油状物449mgを得た。これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(溶出液:ジ  
5 クロルメタン-メタノール(30:1→10:1))で精製して、目的の化合物9を無色油状物として得た。185mg(収率41.5%)。

$[\alpha]_D^{25}$  n.d.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.1(m)、1.27(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )、1.5-2.3(m)、  
2.34(3H, s)、2.3-2.9(m)、3.00(3H, s)、3.30(3H, s)、3.35(3H, s)、  
10 3.85-4.3(m)、4.68(1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}, 4.9\text{Hz}$ )、5.13(2H, s)、7.34(5H, s)。

#### 参考例6

化合物9 185mgをt-ブタノール-水(9:1)3mlに溶かし5%パラジウム炭素40mgを加え、水素気流下5時間撹拌する。触  
15 媒を濾去洗浄し、濾洗液を減圧乾固して、目的の化合物10を無色油状物として得た。155mg(収率97.1%)。

$[\alpha]_D^{25} -83.3^\circ$  ( $c=0.365$ , MeOH)

#### 実施例5

化合物10 23.4mg(40マイクロモル)とフェネチルアミン  
20 12.1mg(100マイクロモル)とをDMF0.5mlに溶かし、氷冷撹拌下DEPC9.6mg(59マイクロモル)とトリエチルアミン8 $\mu$ lを加えそのまま一夜撹拌を続ける。反応液をジクロルメタンでうすめ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗い、乾燥し、溶媒を留去して残渣23.0mgを得る。これをセファデックスLH-20のカラム

クロマトグラフィ（溶出液：ヘキサン-メタノール-ジクロルメタン（4：5：15））で精製して、目的の化合物11-A（化合物11においてBがフェニル基である化合物）を無色ワックス状物として得た。18.8 mg（収率68.6%）。

5  $[\alpha]^{25}_D - 61.0^\circ$  (c=0.39, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.1(m)、1.21(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )、1.5-2.2(m)、2.38(3H, s)、2.83(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )、3.01(3H, s)、3.32(3H, s)、3.36(3H, s)、3.2-3.6(m)、3.84(1H, dd,  $J=7.9\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$ )、3.9-4.2(m)、4.71(1H, dd,  $J=9.2\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$ )、6.3-6.6(1H, m)、7.23(5H, s)、7.7-8.1  
10 (1H, m)。

実施例5と同様にして化合物10とフェネチルアミン誘導体とを反応させて実施例6～8の化合物を得た。

#### 実施例6

化合物11-B（化合物11においてBが2-フルオロフェニル基で  
15 ある化合物）

ワックス状物（収率73.0%）

$[\alpha]^{28}_D - 61.7^\circ$  (c=0.326, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.1(m)、1.21(3H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ )、1.5-2.3(m)、2.33(3H, s)、2.3-2.6(m)、2.88(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ )、3.01(3H, s)、3.32  
20 (3H, s)、3.37(3H, s)、3.2-3.7(m)、3.84(1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$ )、3.9-4.2(br)、4.5-4.9(1H, m)、6.4-6.6(1H, m)、6.8-7.3(4H, m)、7.6-8.1(1H, m)。

#### 実施例7

化合物11-C（化合物11においてBが3-フルオロフェニル基で

ある化合物)

無定形粉末 (収率 70.9%)

$[\alpha]^{25}_D -56.4^\circ$  (c=0.287, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.1(m)、1.22(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )、1.5-2.2(m)、  
5 2.34(3H, s)、2.3-2.7(m)、2.84(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ )、3.02(3H, s)、3.32  
(3H, s)、3.36(3H, s)、3.3-3.6(m)、3.83(1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$ )、  
3.9-4.3(m)、4.5-4.9(m)、6.5-6.7(1H, m)、6.8-7.2(4H, m)、7.7-8.1(1  
H, m)。

#### 実施例 8

10 化合物 11-D (化合物 11 において B が 4-フルオロフェニル基で  
ある化合物)

無定形粉末 (収率 72.7%)

$[\alpha]^{25}_D -55.9^\circ$  (c=0.285, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  0.7-1.1(m)、1.22(3H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ )、1.5-2.2(m)、  
15 2.34(3H, br. s)、2.80(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )、3.01(3H, s)、3.32(3H, s)、  
3.36(3H, s)、3.2-3.6(m)、3.75-3.95(1H, m)、3.95-4.3(m)、4.5-4.9(m)  
)、6.4-6.6(1H, m)、6.8-7.2(4H, m)。

#### 実施例 9

化合物 8 14.8 mg (32 マイクロモル) に氷冷下 50% トリフ  
20 ルオロ酢酸/ジクロルメタン 0.4 ml を加え、室温にて 4 時間攪拌し  
たのち窒素ガスをフラッシュして乾固する。一方、化合物 12-A (化  
合物 12 において Y が水素原子である化合物) 14.3 mg (30 マイ  
クロモル) を同様に 50% トリフルオロ酢酸/ジクロルメタン 0.4 ml  
1 で処理しついで乾固する。両方を合わせて DMF 1 ml に溶かし、氷



冷下トリエチルアミン 85  $\mu$ l を加えたのち減圧乾固する。これを再び DMF 0.4 ml に溶かし、氷冷攪拌下 DEPC 6.7 mg (41 マイクロモル) とトリエチルアミン 10  $\mu$ l (72 マイクロモル) とを加え、そのまま一夜攪拌を続ける。

- 5 反応液を減圧乾固し、残渣をジクロルメタンに溶かし、飽和重曹水および飽和食塩水で洗い、乾燥する。溶媒を留去して得た残渣を分取 TLC (展開溶媒: ジクロルメタン-メタノール (10:1)) で精製して、目的の化合物 13-A (化合物 13 において Y が水素原子である化合物) を白色粉末として得た。14.5 mg (収率 62.0%)。

- 10  $[\alpha]^{25}_D -92.4^\circ$  (c=0.218, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 0.7-1.2(m)、1.22(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )、1.5-2.0(m)、2.35(3H, s)、3.01(3H, s)、3.33(3H, s)、3.36(3H, s)、3.89(1H, dd,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2.2Hz)、4.0-4.3(1H, m)、4.66(1H, dd,  $J=7.9\text{Hz}$ , 6.6Hz)、5.5-5.7(1H, m)、7.21(5H, s)、7.73(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ )。

- 15 実施例 10

実施例 9 と同様にして化合物 8 と化合物 12-B (化合物 12 において Y がメトキシカルボニル基である化合物) とを反応させて、化合物 13-B (化合物 13 において Y がメトキシカルボニル基である化合物) を無定形固体として得た (収率 78.2%)。

- 20  $[\alpha]_D$  n.d.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 0.7-1.1(m)、1.11(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )、1.5-2.1(m)、2.35(3H, s)、3.02(3H, s)、3.32(3H, s)、3.33(3H, s)、3.95(3H, s)、3.8-4.3(m)、4.70(1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 6.8Hz)、5.4-5.8(1H, m)、7.23(5H, s)、8.05(1H, s)。

## 実施例 11

化合物 13-B 38.7 mg (47 マイクロモル) に氷冷下 70 %  
エチルアミン水溶液を加え、溶解したら室温に一夜放置し、ついで減圧、  
乾固する。残渣を分取 TLC (展開溶媒: ジクロルメタン-メタノール  
5 (10 : 1))、ついでヘキサン-メタノール-ジクロルメタン (4 :  
5 : 15) を溶出液とするセファデックス LH-20 のカラムクロマト  
グラフィで精製し、目的の化合物 13-C (化合物 13 において Y が N  
-エチルカルバモイル基である化合物) を無定形固体として得た。34.  
8 mg (収率 88.5%)。

10  $[\alpha]^{28}_D -81.4^\circ$  (C=0.309, MeOH)

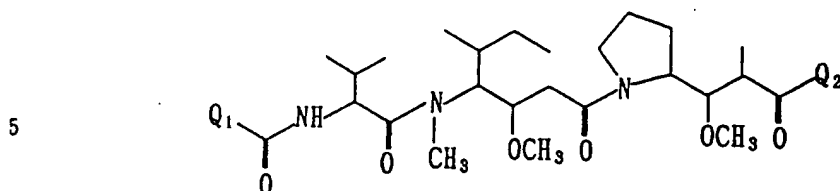
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 0.7-1.1(m)、1.11(3H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ )、1.26(3H, t,  
 $J=7.3\text{Hz}$ )、1.5-2.2(m)、2.36(3H, s)、3.02(3H, s)、3.33(6H, s)、3.  
2-3.7(m)、3.8-4.0(1H, br. dd)、4.0-4.3(m)、4.69(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  
6.8Hz)、5.3-5.7(1H, m)、7.24(5H, s)、7.95(1H, s)。

15

20

## 請求の範囲

## 1. 式



式中、

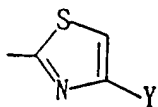
(a)  $Q_1$ は1-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル基を表わし、  
そして

10  $Q_2$ は(R)-又は(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルア  
ミノ基、2-フェニルシクロプロピルアミノ基又は1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロイソキノリン-2-イル基を表わすか、或いは

(b)  $Q_1$ は1-メチル-2-ピロリジニル基を表わし、そして

15  $Q_2$ は  $-\text{NH}-\underset{\text{A}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{B}$  を表わし、ここで

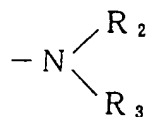
Aは水素原子又は



を表わし、ここで

20 Yは水素原子又は $-\text{COR}_1$ を表わし、

$R_1$ はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は



(ここで、 $R_2$ 及び $R_3$ は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原

子、低級アルキル基、フェニル基又はS、O及びNから選ばれる  
1もしくは2個のヘテロ原子を含む4～7員の複素環式基を表わ  
すか、或いはR<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>はそれらが結合する窒素原子と一緒になっ  
てさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでい  
てもよい4～7員の複素環式環を形成していてもよい)を表わし、  
5 Bは場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又  
は低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表わす、  
で示されるペプチド誘導体又はその塩。

2. Q<sub>1</sub>が1-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル基を表わし、そ  
10 して

Q<sub>2</sub>が(R)-又は(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルア  
ミノ基を表わす請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又はその塩。

3. Q<sub>1</sub>が1-メチル-2-ピロリジニル基を表わし、そして  
Q<sub>2</sub>が-NH-CH-CH<sub>2</sub>-B を表わし、ここでAが水素原子を表わ  
15 
$$\begin{array}{c} | \\ A \end{array}$$

し、そしてBが場合によりハロゲン原子で置換されていてもよいフェニ  
ル基を表わす請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又はその塩。

4. ハロゲン原子がフッ素原子である請求の範囲第3項記載のペプチ  
ド誘導体又はその塩。

20 5. Q<sub>1</sub>が1-メチル-2-ピロリジニル基を表わし、そして  
Q<sub>2</sub>が-NH-CH-CH<sub>2</sub>-B を表わし、ここでAが場合によりN-  
$$\begin{array}{c} | \\ A \end{array}$$

低級アルキルカルバモイル基で置換されていてもよい2-チアゾリル基  
を表わし、そしてBが未置換のフェニル基を表わす請求の範囲第1項記

載のペプチド誘導体又はその塩。

6. 請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又はその塩を含有する医薬。

7. 請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又はその塩を含有する抗  
5 腫瘍剤。

8. 有効量の請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又はその塩及び製薬学的に許容しうる添加剤を含んでなる製薬学的組成物。

9. 請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又はその塩の有効量を患者に投与することからなる、患者における腫瘍の処置方法。

10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00949

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07K5/027, A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07K5/027, A61K38/05

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-70173, A (Arizona Board of Regents), March 14, 1995 (14. 03. 95), Claim & EP, 600744, A1	1 - 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
June 26, 1996 (26. 06. 96)Date of mailing of the international search report  
July 9, 1996 (09. 07. 96)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C 07 K 5 / 027, A 61 K 38 / 05

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C 07 K 5 / 027, A 61 K 38 / 05

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 7-70173, A (アリゾナ ボード オブ リーゼンツ), 14. 3月. 1995 (14. 03. 95), 特許請求の範囲 & EP, 600744, A1	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 06. 96

国際調査報告の発送日

09.07.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4H

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3445